

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-230223

(43) 公開日 平成4年(1992)8月19日

(51) Int.Cl.³A 6 1 K 37/43
47/28

識別記号

A C J

庁内整理番号

8317-4C

F I

技術表示箇所

E 7329-4C

審査請求 未請求 請求項の数16(全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平3-143095

(22) 出願日 平成3年(1991)6月14日

(31) 優先権主張番号 9 0 1 3 4 4 8

(32) 優先日 1990年6月15日

(33) 優先権主張国 イギリス (G B)

(71) 出願人 390032997

サンド・アクチエンゲゼルシャフト

SANDOZ AKTIENGESELL
SCHAFTスイス国シーエイチ-4002バーゼル・リヒ
トシュトラークセ35

(72) 発明者 ゲルト・フリツカー

ドイツ連邦共和国デー-7813シュタウフェ
ン、アルベルト・フーガルト-シュトラ
ークセ10ゲーク

(72) 発明者 ジャツキー・フォンデルシエール

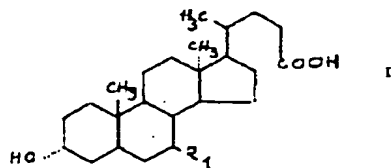
フランス、エフ-68400リーディセム、リ
ュ・ドウ・ブリューバツク29番

(74) 代理人 弁理士 青山 葆 (外1名)

(54) 【発明の名称】 ソマトスタチン吸収改善医薬組成物、その製法および用途

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 ソマトスタチンおよび式 (I) のケノまたは
／およびウルソデオキシコール酸の両成分を同一経路で
粘膜投与が可能なように組合わせてなる医薬組成物およ
び薬剤投与法。

[式中、R₁ はαまたはβ-OHである]

【効果】 ソマトスタチンの吸収が改善される。

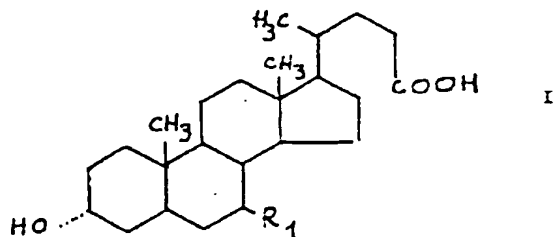
1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 胆石排出、防止または寸法減少作用をもつ吸収促進剤を含み、ラットの空腸に投与したとき、吸収促進剤を含まない同一組成物の少なくとも400%の相対的ソマトスタチン生物学的利用能を示す、ソマトスタチン医薬組成物。

【請求項2】 ソマトスタチンおよび式I

【化1】



【式中、R₁はαまたはβ-OHである】で示されるコラン酸少なくとも1種を含有する医薬組成物。

【請求項3】 式Iのコラン酸がウルソデオキシコール酸である、請求項2記載の組成物。

【請求項4】 式Iのコラン酸がケノデオキシコール酸である、請求項2記載の組成物。

【請求項5】 ソマトスタチンがオクトレオチドである、請求項1-4の何れか1項記載の組成物。

【請求項6】 鼻内、直腸または経口投与用である、請求項1-5の何れか1項記載の組成物。

【請求項7】 用量単位当り35mg以下のソマトスタチンを含有する、請求項1-6の何れか1項記載の組成物。

【請求項8】 用量単位当り1-10mgのオクトレオチドを含有する、請求項1-7の何れか1項記載の組成物。

【請求項9】 用量単位当り5-500mgのコラン酸化合物を含有する、請求項2-8の何れか1項記載の組成物。

【請求項10】 固体状態である、請求項2-13の何れか1項記載の組成物。

【請求項11】 ソマトスタチンと吸収促進剤を処理することからなる、請求項2-10の何れか1項記載の医薬組成物の製造法。

【請求項12】 ソマトスタチンの生物学的利用能の改善またはソマトスタチンの副作用による胆石生成の阻害のための、請求項2記載の式Iで示されるコラン酸の使用。

【請求項13】 ソマトスタチンと同一の粘膜経路による、請求項2記載の式Iで示されるコラン酸の投与。

【請求項14】 経口による、請求項13記載の投与。

【請求項15】 ソマトスタチン適応療法における同一粘膜経路による同時、別個または連続使用用組合せ製剤として、請求項2記載の式Iで示されるコラン酸の

2

単位用量およびソマトスタチンの単位用量を含むパッケージ。

【請求項16】 単位用量の経口適用のための請求項15記載のパッケージ。

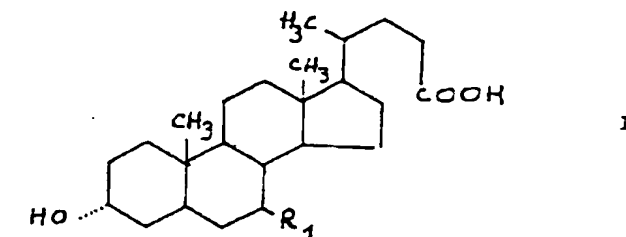
【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】この発明は、ソマトスタチンと吸収促進剤を含みソマトスタチンの生物学的利用能が改善された医薬組成物、およびソマトスタチンおよび吸収促進剤の平行投与に関するものである。

【0002】

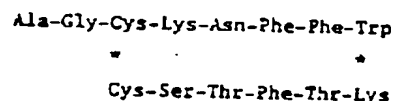
【発明の構成】この発明は、ソマトスタチンおよび式I



【式中、R₁はαまたはβ-OHである】で示されるコラン酸少なくとも1種を含有する医薬組成物を提供する。別の態様として、この発明は、式Iで示されるコラン酸を平行投与することからなる、ソマトスタチンの粘膜経路吸収の改善法を提供する。

【0003】天然のソマトスタチンはこの発明の対象化合物の1種であり、下記構造をもつテトラデカペプチドである。

【化3】



このホルモンは、視床下部の腺および他の臓器例えばGI（消化）管で産生され、GRP（q.v. グルコース調節蛋白質）と共に、下垂体成長ホルモン放出の神経調節を仲介する。ソマトスタチンは、下垂体による成長ホルモン（GH）放出の抑制のほかに、中枢および末梢神経、消化器官および血管平滑筋を含む数々の系の強い阻害剤である。またインシュリンおよびグルカゴンの放出を抑制する。「ソマトスタチン」の語は、その類縁体および誘導体を含むものとする。誘導体および類縁体は、1種以上のアミノ酸単位が除去され、および/または1種以上の他のアミノ酸基（複数も可）で置きかえられ、および/または1種以上の官能基が1種以上の他の官能基により置きかえられ、および/または1種以上の基が1種または数種の等配電子（isosteric）基により置きかえられた直鎖、架橋または環状ポリペプチドを包含する。一般に、この語は、非修飾ソマトスタチンペプチドと定性的に類似する作用を示す、生物活性ペプチドのすべての修飾誘導体を含む。したがって、ソマトスタチンの作

3

4

動体類似化合物は、生理作用の調節に対する天然ソマトスタチンの効果の置換に有用である。これらの中のあるものは、例えば生物学的利用能および作用時間等における改善を示す。しかし、従来非経口以外、例えば経口で*

*有効なソマトスタチン治療用組成物についての臨床的証拠はほとんど発表されていない。

【0004】好ましい既知ソマトスタチン類は【化4】

a) (D)Phe-Cys-Phe-(D)Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-オール
(一般名 オクトレオチド)

b) (D)Phe-Cys-Tyr-(D)Trp-Lys-Val-Cys-ThrNH₂
(ヨーロッパ特許第203,031 A2号に記載；一般名
バプレンオチド)

c) (D)Phe-Cys-Tyr-(D)Trp-Lys-Val-Cys-TrpNH₂

d) (D)Trp-Cys-Phe-(D)Trp-Lys-Thr-Cys-ThrNH₂

e) (D)Phe-Cys-Phe-(D)Trp-Lys-Thr-Cys-ThrNH₂

f) 3-(2-(ナフチル)-(D)Ala-Cys-Tyr-(D)Trp-Lys-Val-Cys-ThrNH₂)
(ヨーロッパ特許第214,872 A2号およびヨーロッパ特許
第215,171 A2号に記載；一般名アンギオペプチン)

g) (D)Phe-Cys-Tyr-(D)Trp-Lys-Val-Cys-β-Nal-NH₂

h) 3-(2-Naphthyl)-Ala-Cys-Tyr-(D)Trp-Lys-Val-Cys-β-Nal-NH₂

i) (D)Phe-Cys-β-Nal-(D)Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH₂

〔各化合物 a) - i) 中、*で記されたアミノ酸間に架橋がある。〕である。他に意図されたソマトスタチン類 【化5】

H-Cys-Phe-Phe-(D)Trp-Lys-Thr-Phe-Cys-OH

(ペイル等、メタボリズム (Metabolism)、第27巻、補遺1、第139頁
(1978年) 参照)

Asn-Phe-Phe-(D)Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba

(ヨーロッパ特許公報第1295号参照)

MeAla-Tyr-(D)Trp-Lys-Val-Phe

(ベルバー等、ライフ・サイエンス (Life Sciences)、
第34巻、第1371-1378頁(1984年)、
ヨーロッパ特許第0351,354 A2号参照) シクロ
(N-Me-Ala-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe) としても知られる

NMePhe-His-(D)Trp-Lys-Val-Ala

(E. F. ヌット等、クリニシェ・ブォヘンシュリフト
(Klin. Wochenschr.)(1986年) 第64巻、補遺VII参照)

H-Cys-His-His-Phe-Phe-(D)Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-OH

(ヨーロッパ特許第A-200,188号)

[上記アミノ酸中、*で記されたアミノ酸間に架橋がある。]を含む。

【0005】 具体的化合物を含む全ての上記刊行物の内容を、ここに引用して本書に包含させる。誘導体の語は、糖残基を結合する対応誘導体も含む。ソマトスタチンが糖残基を結合する場合、これはN-末端アミノ基および/またはペプチド部位鎖中に存在する少なくとも1種のアミノ酸基と結合するのが好ましく、N-末端アミノ酸基に結合するのがより好ましい。上記化合物およびそれらの製法は例えば国際出願88/02756号に記載されている。オクトレオチド誘導体の語はCys残基間に架橋を有する

【化6】

-D-Phe-Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys-

部分を含むものである。

【0006】 誘導体は、N^{*}-[α-グルコシル-(1-4-デオキシフルクトシル)]-DPhe-Cys-DTrp-Lys-Thr-Cys-Thr-オールおよびN^{*}-[β-デオキシフルクトシル]-DPhe-Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys-Thr-オール(それぞれ-Cys-部分間に架橋を有する)が特に好ましく、酢酸塩の形で、上記出願のそれぞれ実施例2および1に記載されるものが好ましい。ソマトスタチンは例えば遊離形、塩形またはその複合体形で存在することができる。酸付加塩は、例えば有機酸、ポリマー酸および無機酸で形成することができる。酸付

加塩は例えば塩酸塩および酢酸塩を含む。複合体は無機物質例えばCa⁺⁺およびZn⁺⁺塩のような無機塩または水酸化物および/またはポリマー有機物質の付加によりソマトスタチン類から形成される。酢酸塩は上記製剤の好ましい塩である。パモ酸塩も有用である。パモ酸塩は例えばエンボニック酸(パモ酸)と例えば遊離塩基の形のオクトレオチドとの反応による通常の方法で得ることができる。パモ酸オクトレオチドは英国特許出願GB2,234,896Aの実施例10に記載されている。反応は例えば室温において、極性溶媒中で行われる。

【0007】 ソマトスタチンは例えば過剰のGH-分泌からなるかまたはそれを伴う病因による疾患のような薬物の長期投与が考えられる疾患の処置、例えば先端巨大症の処置に対する使用、胃腸疾患の処置、例えば消化性潰瘍、腸壁、膵臓壁フィステル、刺激性腸疾患、ダンピング症候群、漿液性下痢症候群、急性膵炎および胃腸病内分泌腫瘍(例えばピポーマ、GRFオーマ、グルカゴノーマ、インスリノーマ、ガストリノーマおよび癌様腫瘍)および胃腸出血、肺癌および糖尿病に関する合併症の処置に対する使用が適応する。さらに、ソマトスタチンは例えばリュウマチ性関節炎のような関節炎症状の処置が適応する。ときどきソマトスタチンを投与する療法の副作用としては、少なくともオクトレオチドに対しては、症候性胆石生成が観察されてきた。しかしながら、これらの胆石またはそれらの組成物の生成のメカニズムを公表したものはほとんどなかった。

【0008】 前に記載した式Iのコラン酸およびそれら

の医薬上許容可能な塩は一般的にそれ自体既知である。
7 α -ヒドロキシル基を有する化合物はメルク・インデックス、第9版(1976年)モノグラフ番号2010号に記載されており、ケノデオキシコール酸として示されている。7 β -ヒドロキシル基を有する化合物はウルソデオキシコール酸として示され、モノグラフ番号9551号に記載されている。両コラン酸は天然物で、どちらか単独または好ましくは組み合わせてダイジェスティブ・ディジーズ(Digestive Diseases) 消化器病およびサイエンス(Science)、第31巻、第10号、第1032-1040頁(1986年)、ディ・メディツィニシェ・ベルト(Die Medizinische Welt)、第45巻、第1489-1495頁(1987年)、グート(Gut)、第28巻、第10号、1987年10月、第A. 1360頁に記載されたようなコレステリン胆石溶解処置が医薬的に適応する。コラン酸は経口投与する。

【0009】「ドラッグ・エバリュエーション(Drug Evaluation)」(6版、イリノイ州シカゴ、アメリカン・メディカル・アソシエーション)中のデータによると、胆石処置のための1日用量はケノデオキシコール酸の場合約1000mg/体重75kg/日であり、ウルソデオキシコール酸の場合1200-1500mg/体重75kg/日である。「ザ・ファーマコロジカル・ベース・オブ・セラピューティクス(The Pharmacological Basis of Therapeutics)」(英語版、グットマンアンドギルマン、パーガモンプレス)によると、胆石の溶解はケノデオキシコール酸およびウルソデオキシコール酸の組合わせを低い用量、例えば5mg/体重kg/日すなわち375mg/体重75kg/日の各化合物の投与して行なわれる(931頁)。

【0010】ペプチド類について一般的に知られているように、適当かつ有効なソマトスタチン投与剤形の開発に際しては多数の問題が生じた。ソマトスタチンはペプチドであるため、経口投与すると消化液により容易に分解する。さらに、胃、腸、口腔、鼻、直腸の何れにおい

ても、体内粘膜を通る輸送は効率が悪い。この理由から、ソマトスタチン類は非経口でひとに投与されてきた。周知の非経口投与の欠点にも拘らずそれ以外の商品化された投与経路はなかった。「ガストロエントロロジー(Gastroenterology)」96巻5号(2部)A580頁(1989年)(論文要約)によると、特定のソマトスタチンであるサンドスタチン(オクトレオチド)による長期治療の影響で生成した胆石を、さらにオクトレオチド投与をしながらウルソデオキシコール酸で処置して1名の患者で胆石溶解を生じた。ソマトスタチンは既知用量である約45 μ gを非経口投与し、ウルソデオキシコール酸は経口投与で、したがってソマトスタチンをウルソおよび/またはケノデオキシコール酸と配合した医薬組成物は投与されていない。

【0011】この発明によると、驚くべきことに、前述の両コラン酸すなわち一方または両者を配合して、例えば低用量で粘膜例えば胃腸管を通るソマトスタチンの吸収改善を目的として使用できることが見出された。これは下記の実験で示される。ウイスターラット(体重約300g)を12時間絶食させ、ウレタン麻酔(0.7mg/kg腹腔内2回投与)した。開腹し、胃腸管特に空腸を露出可能とした。この発明の医薬組成物または対照としてソマトスタチン、または胃腸管粘膜からの例えばサーモンカルシトニンまたはインシュリンの吸収改善のため配合できることが知られている吸収増強剤タウロコール酸ナトリウムとソマトスタチンの組合わせの各溶液を胃腸管例えば空腸に注射した。血液試料(例えば1ml)を投与後20分、1時間および2時間に大静脈からとり、遠心し、ラジオイムノアッセイによる常法によって血漿ソマトスタチン濃度を測定する。対照的生物学的利用能(AUC₀₋₂=2時間の曲線下面積)を測定し下表に示す結果を得た。表中、AUCはng/ml時で表わし、Cmaxはng/mlで示す。

【0012】

第A表(SEM=平均値からの標準誤差)

NaCl(0.9%w/v)溶液	AUC ₀₋₂		Cmax		生物学的利用能	
0.5ml投与	中央値	平均値	SEM	平均値	SEM	相対%
オクトレオチド	2.06	2.26	0.46	2.23	0.55	100%
100 μ g(レファレンス)						
オクトレオチド	80.78	84.26	21.29	63.76	18.48	3921.36
100 μ g+ケノデオキシ シコール酸5mg						
オクトレオチド	8.35	10.33	2.94	10.76	2.98	405.39
100 μ g+ウルソデオ キシコール酸5mg						
オクトレオチド	2.91	5.40	2.22	4.02	1.47	141.26
100 μ g+タウロコ ール酸ナトリウム5mg						

【0013】タウロコール酸ナトリウムを含む溶液はレファレンス（改良係数＝1.4）に対して僅かしかオクトレオチド生物学的利用能の改良を示さないが、ウルソデオキシコール酸、特にケノデオキシコール酸の溶液はそれぞれ約4および39のかなり良い改良係数を示した。すなわち本発明は同様なソマトスタチンの投与経路と同じ粘膜経由、特に経口経路を経る式Iのコラン酸の投与を提供する。本発明は好ましくはソマトスタチン、特にオクトレオチドまたはその誘導体、ケノデオキシコール酸および／またはウルソデオキシコール酸および／またはそれらの医薬上許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。別の態様として、本発明はソマトスタチンおよび吸収促進剤の処理からなる本発明の医薬組成物の製造方法を提供する。コラン酸は例えば前駆体としてまたは例えばアルカリ金属塩のような塩として任意の医薬上許容可能な条件で処理することができる。

【0014】医薬組成物は、通常の方法、所望ならば、例えば鼻内、直腸または好ましくは経口のような特に意図した投与経路に適当な賦形剤を使って製造することができる。組成物は水を含まず、固体状態であるのが好ましい。本発明は特に鼻内、直腸および経口投与用医薬組成物に関する。組成物は、例えばカプセル、錠剤、座剤、飛散性散剤のような粘膜経由投与用の通常の形にする通常の技術により製造することができる。式Iのコラン酸は存在する唯一の胆汁塩であることが好ましい。使用すべきソマトスタチンの正確な用量は、通常の動物または臨床的研究により確定することができる。例えば、用量は既知治療効果をもつ他の剤形と比較した生物学的利用能研究により確定することができ、その用量は、例えば非経口投与における治療有効レベルに対応する定常状態の薬物レベルを生ずるように選択する。本発明の組成物では、コラン酸の用量は広範囲内で選択することができ、低用量ではコラン酸がソマトスタチンの吸収を促進する効果を示し、高用量では、コラン酸が付加的に胆石を溶解する効果を有する。これらの両端限定間の用量で、コラン酸は驚くべきことに胆石形成を阻害し、す

なわち胆石予防効果を有する。

【0015】コラン酸の量が吸収促進および付加的に胆石予防効果を有するように選択された本発明の組成物が最も好ましい。本発明の組成物はサンドスタチン組成物のより好便な投与方法の可能性を開いた。組成物はソマトスタチンの治療日用量および吸収促進および好ましくは付加的な胆石予防効果のためのコラン酸の日用量は同一用量単位に含まれるように製剤するのが好ましい。しかしながら、本発明はソマトスタチンおよびコラン酸の日用量が別個の製剤であるが、直腸、鼻内または経口のいずれにせよ同一粘膜経由経路で両方とも投与され得る製剤に関する。したがって、本発明はソマトスタチン適応療法における同一粘膜経由経路、好ましくは経口経路による同時、別個または連続使用用組み合わせ製剤として、式Iで示されるコラン酸の単位用量およびソマトスタチンの単位用量を含むパッケージを提供する。

【0016】上記単位用量は本発明の医薬組成物に類似の方法で製造することができる。通常、組成物は単位投与形であるかまたは分割またはそれぞれソマトスタチン例えば35mg以下を含むのが好ましい複数単位用量として投与することができ、正確な量は例えば活性成分、処置すべき病気の型および投与の様式により異なる。使用したソマトスタチンがオクトレオチドまたはバプレオチドである場合、単位投与形あたり1-10mg使用するのが好ましい。単位投与形は使用したソマトスタチンの吸収促進効果をもつコラン酸類の1種または両方の混合物を5-500含有するのが好ましく、250mg以下含むのが好ましい。付加的に有効な胆石予防で単位用量は、その日用量は1500mg、例えば1000mg以下であるような量のコラン酸を含み得る。ウルソーおよびケノデオキシコール酸の組合わせを使用した場合、用量形は例えば1000mg/日以下、例えば各成分の400mg/日以下の日用量を含む。本発明は次の医薬組成物により示される。

【0017】

【実施例】実施例1

経口適用用カプセル

オクトレオチド	2.3mg* (ソマトスタチン2mgと等量)
ケノデオキシコール酸	150mg
微晶質セルロース	100mg
乳糖	50mg

*酢酸塩

実施例2

直腸適用用座剤

オクトレオチド	5.8mg* (ソマトスタチン5mgと等量)
無水くえん酸	0.78
くえん酸三ナトリウム	0.50
一水和物	
マンニトール	48.651

11

ケノデオキシコール酸 150.0
 座剤基剤A** 1300.0
 計 1500.0mg

*酢酸塩

**ウイテブソール(商標)H. 12、直鎖
 (C₁₀₋₁₃)脂肪酸グリセリド、融点範囲32-33.
 5°、固化範囲29-33℃、ダイナミット・ノベル、
 ドイツから得られる。

【0018】実施例3

鼻内適用用液体

オクトレオチド 2.3mg
 くえん酸ナトリウム 10.00mg
 -2水和物
 くえん酸1水和物 10.00mg
 ケノデオキシコール酸 25.00mg
 エチレンジアミンテトラ 1.0mg
 酢酸2ナトリウム塩
 塩化ベンザルコニウム 0.2mg
 計 48.5mg

10

する。1日4回投与した場合、オクトレオチドの用量は
 治療目的に充分である。オクトレオチドのかわりに他の
 ソマトスタチンでも製剤化することができる。ケノデオ
 キシコール酸のかわりに、ウルソデオキシコール酸を同
 一量使用することができる。

【0019】粉末を鼻孔あたり約6mgの量でスプレイ 20